Dénomination: TAVANIC® 250
TAVANIC® 500
TAVANIC® 500 I.V.
(lévofloxacine)

Titulaire des enregistrements: Aventis Pharma s.a., Boulevard de la plaine 9, 1050 Bruxelles

Fabricant: Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH, DE - 65926 Frankfurt A/M.

Composition:

Tavanic 250.

Levofloxacinum hemihydricum 256,23 mg (equiv. levofloxacinum 250 mg) — Cellulosum microcristallinum — Crospovidonum — Hypromellosum — Natrii stearyl fumaras — pro compresso uno, cum — Hypromellosum — Macrogolum 8000 — Talcum — Ferri oxidum flavum — Ferri oxidum rubrum — Titanii doxidum — obducto.

Tavanic 500.

Levofloxacinum hemihydricum 512,46 mg (equiv. levofloxacinum 500 mg) — Cellulosum microcristallinum — Crospovidonum — Hypromellosum — Natrii stearyl fumaras — pro compresso uno, cum — Hypromellosum — Macrogolum 8000 — Talcum — Ferri oxidum flavum — Ferri oxidum rubrum — Titanii doxidum — obducto.

Tavanic 500 I.V.

Levofloxacinum hemihydricum 512,4 mg (equiv. levofloxacin. 500 mg; = 5 mg/ml) — Acidum hydrochloridum — Natrii chloridum — Natrii hydroxidum (ad pH 4,8) — Aqua ad iniectabilia ad 100 ml (Na^+ = 154 mmol/l).

Formes pharmaceutiques, voies d'administration et conditionnements:

Tavanic 250.

Comprimés pelliculés oblongs, sécables.
Voie orale.
Boîtes de 10 comprimés sous blister.
Blister "Unit dose" à usage hospitalier.

Tavanic 500.

Comprimés pelliculés oblongs, sécables.
Voie orale.
Boîtes de 10 comprimés sous blister.
Blister "Unit dose" à usage hospitalier.

Tavanic 500 I.V.

Solution pour perfusion intraveineuse dosée à 5 mg/ml de lévofloxacine.
Boîte de 1 flacon de 100 ml en verre de type I.

Propriétés:

PHARMACOLOGIE.

La *lévofloxacine* est un antibiotique de synthèse à spectre large, appartenant à la famille des fluoroquinolones (code ATC J01MA), et est l'énantiomère S (-) (forme lévogyre) du produit racémique ofloxacine.

Mode d'action.

Comme les autres antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, la lévofloxacine agit sur le complexe ADN - ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV.

Concentrations critiques.

Les concentrations critiques des CMI préliminaires recommandées par le NCCLS (US National Committee on Clinical Laboratory Standards), distinguant les germes sensibles, de sensibilité intermédiaire et résistants, sont: — sensibles ≤ 2 mg/l; — résistants ≥ 8 mg/l.

Spectre anti-bactérien.

La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et dans le temps pour une espèce donnée. Il est souhaitable d'obtenir des informations sur l'état des résistances locales, particulièrement en cas de traitement d'infections sévères. De ce fait, les données présentées ne fournissent qu'une approche approximative sur la sensibilité des germes à la lévofloxacine. Ne sont présentés ci-après que les germes en relation avec les indications cliniques données:

Germes sensibles	
Aérobies à Gram +	
Enterococcus faecalis *	Streptococci, group C and G
Staphylococcus aureus* methi-S	Streptococcus agalactiae
Staphylococcus haemolyticus methi-S	Streptococcus pneumoniae* peni-I/S/R
Staphylococcus saprophyticus	Streptococcus pyogenes*

Aérobies à Gram -

Acinetobacter baumannii*	Klebsiella pneumoniae*
Citrobacter freundii*	Moraxella catarrhalis* β+/β-
Eikenella corrodens	Morganella morganii*
Enterobacter aerogenes	Pasteurella multocida
Enterobacter agglomerans	Proteus mirabilis**
Enterobacter cloacae*	Proteus vulgaris
Escherichia coli*	Providencia rettgeri
Haemophilus influenzae* ampi-S/R	Providencia stuartii
Haemophilus para-influenzae*	Pseudomonas aeruginosa*
Klebsiella oxytoca*	Serratia marcescens*

Anaérobies

Bacteroides fragilis	Peptostreptococcus
Clostridium perfringens	

"Autres"

Chlamydia pneumoniae*	Legionella pneumophila*
Chlamydia psittaci	Mycoplasma pneumoniae*

* Efficacité clinique prouvée lors des essais cliniques.

Germes de sensibilité intermédiaire

Aérobies Gram +
Staphylococcus haemolyticus methi-R

Aérobies Gram -
Burkholderia cepacia

Anaérobies

Bacteroides ovatus	Bacteroides vulgatus
Bacteroides thetaiotamicron	Clostridium difficile

Germes résistants

Aérobies Gram +
Staphylococcus aureus methi-R

Autres informations.
Le principal mécanisme de résistance est dû à une mutation de type gyr-A. Il existe une résistance croisée, in vitro, entre la lévofloxacine et les autres fluoroquinolones.
Une résistance acquise avec la lévofloxacine a été récemment documentée en 1997: — S. pneumoniae France ≤ 1 %; — H. influenzae: rare.
Etant donné le mécanisme d'action, il n'existe en général pas de résistance croisée entre la lévofloxacine et les autres classes d'antibactériens.
Les infections nosocomiales dues au Pseudomonas aeruginosa peuvent nécessiter un traitement associé.
PHARMACOCINETIQUE
Absorption.
Après administration orale, la lévofloxacine est rapidement et presque complètement absorbée, le pic plasmatique étant atteint en une heure. La biodisponibilité absolue est d'environ 100 %.
La lévofloxacine suit une pharmacocinétique linéaire pour les doses allant de 50 à 600 mg.
La prise d'aliments a peu d'effets sur l'absorption de la lévofloxacine.
Distribution.
Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 30 à 40 %. L'administration répétée de 500 mg une fois par jour entraîne une très faible accumulation du produit.
Pour les doses supérieures à 500 mg deux fois par jour, il existe une accumulation faible mais prédictible. L'état d'équilibre est atteint en trois jours.
Pénétration dans les tissus et les liquides de l'organisme.
Pénétration dans la muqueuse bronchique, les sécrétions bronchiques (SB): Les concentrations maximales de lévofloxacine dans la muqueuse bronchique et les secrétions bronchiques après une dose orale de 500 mg sont respectivement de 8,3 µg/g et 10,8 µg/ml. Celles-ci sont obtenues approximativement 1 heure après l'administration.
Pénétration dans le parenchyme pulmonaire: Les concentrations maximales de lévofloxacine dans le parenchyme pulmonaire après une dose orale de 500 mg sont approximativement de 11,3 µg/g et sont obtenues 4 et 6 heures après l'administration. Les concentrations dans les poumons excèdent largement celles dans le plasma.
Pénétration dans le liquide interstitiel: Des concentrations maximales de lévofloxacine d'environ 4,0 et 6,7 µg/ml dans le liquide interstitiel sont

obtenues de 2 à 4 heures après l'administration suivant un traitement de 3 jours à la dose de 500 mg respectivement une à deux fois par jour.
Pénétration dans le liquide cérébro-spinal: La lévofloxacine a une faible pénétration dans le liquide cérébrospinal.
Concentration dans l'urine: Les concentrations moyennes urinaires 8 à 12 heures après une dose orale de 150 mg, 300 mg, ou 500 mg de lévofloxacine sont respectivement de 44 mg/l, 91 mg/l, et de 200 mg/l.
Métabolisme.
La lévofloxacine est très peu métabolisée, ses métabolites étant la déméthyl-lévofloxacine et la lévofloxacine N-oxyde. Ces métabolites représentent < 5 % de la dose excrétée dans l'urine. La lévofloxacine est stéréochimiquement stable et ne subit pas d'inversion chirale.
Elimination.
Après administration orale ou intraveineuse, l'élimination plasmatique de la lévofloxacine est relativement lente ($t_{½}$: 6 - 8 h). Son excrétion est essentiellement rénale (> 85 % de la dose administrée).
Il n'existe pas de différences majeures entre la pharmacocinétique de la lévofloxacine après administration intraveineuse ou orale, laissant penser que ces deux voies d'administration sont interchangeables.
Sujets ayant une insuffisance rénale.
L'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique de la lévofloxacine.
Lorsque la fonction rénale diminue, l'élimination et la clairance de la lévofloxacine diminuent et les demi-vies d'élimination augmentent comme suit:

Cl_{cr} [ml/min]	< 20	20 - 40	50 - 80
Cl_R [ml/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

Sujets âgés.
Il n'existe pas de différence majeure entre la cinétique de la lévofloxacine chez le sujet jeune et chez le sujet âgé, à l'exception des différences liées à la clairance de la créatinine.
Différence entre les sexes.
Une analyse différentielle chez les patients de sexe masculin et féminin a montré des différences faibles voire marginales dans la pharmacocinétique de la lévofloxacine, dont la signification clinique n'est pas claire.
DONNES PRECLINIQUES DE SECURITE.
Toxicité aiguë.
Voie orale.
La dose létale médiane (DL50) observée chez la souris et le rat après administration orale de lévofloxacine allait de 1.500 à 2.000 mg/kg.
L'administration de 500 mg/kg par voie orale chez le singe, a induit très peu d'effets en dehors de vomissements.
Voie intraveineuse.
La dose létale médiane (DL50) observée chez la souris et le rat après administration intraveineuse de lévofloxacine allait de 250 à 400 mg/kg; chez le chien la DL50 a été d'environ 200 mg/kg, l'un des deux chiens ayant reçu cette dose étant mort.
Toxicité chronique.
Voie orale.
Des études de un et six mois ont été réalisées par gavage chez le rat et le singe.
Les doses étaient de 50, 200, 600 mg/kg/jour et 20, 80, 320 mg/kg/jour pendant 1 et 6 mois chez le rat et 10, 30, 100 mg/kg/jour et 10, 25, 62,5 mg/kg/jour pendant 1 ou 6 mois chez le singe.
Les signes de réaction au traitement étaient mineurs chez le rat avec des faibles effets principalement à 200 mg/kg/jour et au dessus tels qu'une diminution de prise de nourriture et une légère modification des paramètres hématologiques et biologiques. La "Dose sans Effet Toxique" a été dans ces études de 200 et 20 mg/kg/jour après 1 et 6 mois respectivement.
La toxicité après administration orale chez le singe a été minimale avec une réduction de poids à 100 mg/kg/jour avec salivation, diarrhées et diminution du pH urinaire chez quelques animaux à cette dose. Aucune toxicité n'a été observée dans l'étude à 6 mois. La "Dose sans Effet Toxique" est de 30 et 62,5 mg/kg/jour après 1 et 6 mois respectivement.
La "Dose sans Effet Toxique", observée dans les études de six mois, est de 20 et 62,5 mg/kg/jour, respectivement chez le rat et le singe.
Voie intraveineuse.
Il a été réalisée des études d'un mois par voie intraveineuse chez le rat (20, 60, 180 mg/kg/jour) et le singe (10, 25, 63 mg/kg/jour), ainsi qu'une étude de

trois mois chez le rat (10, 30, 90 mg/kg/jour).
La "Dose Sans Effet Toxique", observée dans les études chez le rat, a été de 20 et 30 mg/kg/jour, respectivement dans les études d'un mois et de trois mois.
Des dépots de cristaux dans l'urine ont été observés dans les deux études aux doses de 20 mg/kg/jour et au dessus. Des hautes doses (180 mg/kg/jour pendant 1 mois ou 30 mg/kg/jour et au dessus pendant 3 mois) ont légèrement diminué la consommation de nourriture et le gain de poids. L'examen hématologique a montré une réduction des érythrocytes et une augmentation des leucocytes et réticulocytes à la fin de l'étude 1 mois mais non pas de l'étude 3 mois.
La Dose Sans Effet Toxique a été de 63 mg/kg/jour dans l'étude chez le singe, avec seulement une réduction dans la prise de nourriture et de boisson à cette dose.
Toxicité de la reproduction.
La lévofloxacine n'a entrainé aucun trouble de la fertilité ou de la reproduction chez le rat après administration de doses allant jusqu'à 360 mg /kg/jour par voie orale, et des doses intraveineuses jusqu'à 100 mg/kg/jour. La lévofloxacine n'a montré aucun effet tératogène chez le rat à des doses allant jusqu'à 810 mg/kg/jour par voie orale et des doses intraveineuses jusqu'à 160 mg/kg/jour. La lévofloxacine n'a montré aucun effet tératogène chez le lapin à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour par voie orale et des doses intraveineuses jusqu'à 25 mg/kg/jour.
La lévofloxacine est restée sans effet sur la fertilité, son effet sur les foetus a été un retard de maturation due à une toxicité maternelle.
Génotoxicité.
La lévofloxacine n'a induit aucune mutation génétique dans les cellules bactériennes ou de mammifère. Elle a induit des aberrations chromosomiques dans les cellules pulmonaires de hamster chinois in vitro, à partir d'une dose de 100 µg/ml, et en l'absence d'activation métabolique. Les tests in vivo (tests sur micronoyaux, échange de chromatides soeurs, synthèse d'ADN imprévue, test de dominance létale) n'ont mis en évidence aucun pouvoir génotoxique.
Pouvoir phototoxique.
Des études chez la souris après administration orale et intraveineuse ont montré que la lévofloxacine n'avait d'activité phototoxique qu'à très hautes doses seulement. La lévofloxacine n'a pas montré de pouvoir génotoxique dans une étude de photomutagénicité et a réduit le développement de tumeur dans une étude de photocarcinogénicité.
Pouvoir carcinogène.
Aucune donnée en faveur d'un pouvoir carcinogène n'a été observée au cours d'une étude de deux ans chez le rat, après administration de lévofloxacine dans la nourriture (0, 10, 30 et 100 mg/kg/jour).
Toxicité articulaire.
Comme toutes fluoroquinolones, la lévofloxacine a un effet sur le cartilage (formation de bulles et de cavités) chez le rat et le chien. Ces effets ont été plus prononcés chez l'animal jeune.
Indications:
Tavanic 250 et Tavanic 500, comprimés.
Chez l'adulte, en cas d'infections faibles à modérées, Tavanic comprimé est indiqué dans le traitement des infections suivantes, dues aux germes sensibles à la lévofloxacine: — Sinusites aiguës. — Exacerbations de bronchite chronique. — Pneumonies communautaires. — Infections compliquées des voies urinaires (y compris les pyélonéphrites). — Infections de la peau et des tissus mous.
Les recommandations nationales et/ou locales sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens doivent être prises en considération.
Tavanic 500 I.V.
Chez l'adulte, pour lequel la voie intraveineuse est appropriée, Tavanic solution pour perfusion est indiqué dans le traitement des infections suivantes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine: — Pneumonies communautaires. — Infections compliquées des voies urinaires (y compris les pyélonéphrites). — Infections de la peau et des tissus mous.
Les recommandations nationales et/ou locales sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens doivent être prises en considération.
Posologie et mode d'emploi:
Tavanic 250 et 500, comprimé ainsi que Tavanic 500 I.V. sont administrés une ou deux fois par jour.
La posologie dépend du type et de la gravité de l'infection ainsi que de la sensibilité du germe responsable.
Il est généralement possible de prendre le relais par la voie orale après quelques jours, selon l'état du patient.

Compte-tenu de la bioéquivalence des formes orale et parentérale, la posologie reste la même.

Durée du traitement.

La durée du traitement varie selon l'évolution de l'infection, avec une durée maximale de 14 jours. Comme pour toute antibiothérapie, l'administration de Tavanic (solution pour perfusion ou comprimés) doit en général être poursuivie pendant au moins 48 à 72 heures après le retour à l'apyrexie ou la confirmation de l'éradication bactérienne.

Tavanic 250 et Tavanic 500, comprimé.

Mode d'administration.

Les comprimés de Tavanic doivent être avalés entiers, avec un volume suffisant de liquide. Ils peuvent être cassés en deux s'il est nécessaire d'adapter la posologie. Les comprimés peuvent être pris pendant ou entre les repas, et doivent être pris au moins deux heures avant ou après les sels de fer, les anti-acides, ou le sucralfate, en raison du risque de diminution de l'absorption (voir "Interactions").

Les posologies suivantes sont préconisées:

Posologie chez les patients à fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 50 ml/min.)

Indication	*Posologie quotidienne (selon la gravité)*	*Durée du traitement*
Sinusites aiguës	500 mg une fois par jour	10 à 14 jours
Exacerbations de bronchite chronique	250 mg à 500 mg une fois par jour	7 à 10 jours
Pneumonies communautaires	500 mg une ou deux fois par jour	10 à 14 jours
Infections compliquées des voies urinaires (y compris les pyélonéphrites)	250 mg une fois par jour	7 à 10 jours
Infections de la peau et des tissus mous	250 mg une fois par jour à 500 mg une ou deux fois par jour	7 à 14 jours

Tavanic 500 I.V.

Mode d'administration.

Tavanic solution pour perfusion doit être administré en perfusion intraveineuse lente, exclusivement; le produit est administré en une ou deux perfusions par jour, avec une durée maximale de 14 jours. La durée de la perfusion doit être d'au moins 60 minutes pour 500 mg de Tavanic (voir "Précautions particulières").

Il est possible de prendre le relais par la voie orale, en maintenant la même posologie, après quelques jours, selon l'état du patient.

Voir à la rubrique "Précautions particulières" pour les incompatibilités, et ci-après au "mode d'emploi" pour les compatibilités avec d'autres solutions injectables.

Les posologies suivantes sont préconisées:

Posologie chez les patients à fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 50 ml/min.).

Indication	*Posologie quotidienne (selon la gravité)*
Pneumonies communautaires	500 mg une à deux fois par jour
Infections des voies urinaires (dont pyélonéphrites et infections compliquées)	250 mg une fois par jour*
Infections de la peau et des tissus mous	500 mg deux fois par jour
* Il faut envisager d'augmenter la dose en cas d'infection sévère.	

Mode d'emploi.

Tavanic 500 I.V., solution pour perfusion, doit être utilisée immédiatement (dans un délai de 3 heures) après la perforation du bouchon en caoutchouc, afin d'éviter toute contamination bactérienne. Il n'est pas nécessaire de tenir la perfusion à l'abri de la lumière directe.

Mélange avec d'autres solutions injectables: Tavanic solution pour perfusion est compatible avec les solutions injectables suivantes: — solution de chlorure de sodium à 0,9 % USP; — solution glucosée à 5 % USP; — glucose à 2,5 %

dans une solution de Ringer; — solution pour alimentation parentérale (contenant un mélange d'acides aminés, de glucides, et d'électrolytes).
Voir à la rubrique "Précautions particuli!ères" pour les incompatibilités.
Toutes les formes de Tavanic.

Posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min.).

Schéma posologique			
	250 mg/24 h	*500 mg/24 h*	*500 mg/12 h*
Clairance de la créatinine	*Dose initiale 250 mg*	*Dose initiale 500 mg*	*Dose initiale 500 mg*
50 - 20 ml/min.	puis: 125 mg/24 h	puis: 250 mg/24 h	puis: 250 mg/12 h
19 - 10 ml/min.	puis: 125 mg/48 h	puis: 125 mg/24 h	puis: 125 mg/12 h
10 ml/min. (y compris hémodialyse et DCPA)[1]	puis: 125 mg/48 h	puis: 125 mg/24 h	puis: 125 mg/24 h

[1] Aucune dose supplémentaire n'est nécessaire après hémodialyse ou dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Posologie chez le sujet insuffisant hépatique.
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire puisque la lévofloxacine n'est pratiquement pas métabolisée par le foie, et est essentiellement excrétée dans les urines.
Posologie chez le sujet âgé.
Aucune adaptation posologie n'est nécessaire chez le sujet âgé, autre que celle imposée par la fonction rénale.

Contre-indications:
Tavanic ne doit pas être administré: — en cas d'hypersensibilité à la lévofloxacine, aux autres quinolones, ou à l'un des excipients; — en cas d'épilepsie; — en cas d'antécédents de tendinopathies liés à l'administration de fluoroquinolones; — chez l'enfant ou l'adolescent en période de croissance; — chez la femme enceinte; — pendant l'allaitement.

Effets indésirables:
Les informations présentées ci-dessous proviennent des études cliniques réalisées chez plus de 5.000 patients et des données de surveillance post-marketing. Les fréquences sont définies comme suit:

très habituel	supérieure à	10 %
habituel	1 % à	10 %
peu habituel	0,1 % à	1 %
rare	0,01 % à	0,1 %
très rare	inférieure à	0,01 %
cas isolés		

Réactions allergiques: — peu habituel: prurit, éruption cutanée; — rare: urticaire, bronchospasme/dyspnée; — très rare: oedème de Quincke, hypotension, choc de type anaphylactique; photosensibilisation; — cas isolés: éruptions bulleuses graves, telles que syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, ou érythème polymorphe.
Les manifestations cutanéo-muqueuses, anaphylactiques ou anaphylactoïdes peuvent survenir parfois même dès la première dose.
Appareil digestif, métabolisme: — habituel: nausées, diarrhées; — peu habituel: anorexie, vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie; — rare: diarrhée sanglante, pouvant, dans des cas extrêmes, révéler une entérocolite, y compris une colite pseudo-membraneuse; — très rare: hypoglycémie, en particulier chez le diabétique.
Système nerveux: — peu habituel: céphalées, vertiges, somnolence, insomnie; — rare: paresthésies, tremblements, anxiété, agitation, confusion, convulsions; — très rare: hypoesthésie, troubles visuels et auditifs, troubles du goût et de l'odorat, hallucinations.
Appareil locomoteur: — rare: arthralgies, myalgies, tendinopathies, y compris tendinites (par ex. du tendon d'Achille); — très rare: rupture tendineuse (par ex. tendon d'Achille), comme pour les autres fluoroquinolones, cet effet indésirable peut survenir dans les 48 heures suivant le début du traitement et peut être bilatéral. Faiblesse musculaire, qui peut revêtir une importance particulière chez les sujets atteints de myasthénie; — cas isolés: rhabdomyolyse.
Foie, rein: — habituel: augmentation des enzymes hépatiques (par ex.:

ALAT/ASAT); — peu habituel: augmentation de la bilirubine, augmentation de la créatininémie; — très rare: réactions hépatiques telles qu'hépatite, insuffisance rénale aiguë (par exemple due à une néphrite interstitielle).
Cardiovasculaire: — rare: tachycardie, hypotension; — très rare: choc (de type anaphylactique).
Hématologie: — peu habituel: éosinophilie, leucopénie; — rare: neutropénie, thrombocytopénie; — très rare: agranulocytose; — cas isolés: anémie hémolytique, pancytopénie.
Autres: — habituel: prurit, éruption cutanée, rougeur au site de perfusion ou phlébite; — peu habituel: asthénie, surinfections mycosiques, sélection d'autres micro-organismes résistants; — très rare: pneumopathie allergique, fièvre.
Autres effets indésirables associés à l'administration des fluoroquinolones: — réactions psychotiques telles que confusion aiguë et modifications dépressives de l'humeur. Ces réactions peuvent survenir dès la première dose; — symptômes extrapyramidaux, et autres troubles de la coordination motrice; — vascularite d'hypersensibilité; — crises de porphyries chez les patients atteints de cette maladie.
Précautions particulières: Dans les cas les plus sévères de pneumonies, Tavanic peut ne pas être le traitement optimal.
Les infections nosocomiales à P. aeruginosa peuvent nécessiter un traitement associé.
Durée de perfusion (Tavanic 500 I.V.).
Il est recommandé d'observer la durée de perfusion qui doit être d'au moins 60 minutes pour 500 mg de Tavanic (100 ml de solution pour perfusion).
Lors de perfusions d'ofloxacine, de la tachycardie et une baisse passagère de la pression artérielle peuvent survenir. Dans de rares cas, cette baisse de la pression artérielle peut aller jusqu'au collapsus. En cas de baisse importante de la pression artérielle survenant pendant une perfusion de lévofloxacine (L-isomère de l'ofloxacine), la perfusion doit être arrêtée immédiatement.
Infections à Clostridium difficile.
Des diarrhées, en particulier lorsqu'elles sont sévères, persistantes, et/ou sanglantes, qui surviennent au cours ou au décours d'un traitement par Tavanic, peuvent témoigner d'une infection à Clostridium difficile, dont la forme la plus grave est la colite pseudo-membraneuse. En cas de suspicion de colite pseudo-membraneuse, il faut immédiatement arrêter Tavanic et mettre en route un traitement symptomatique ± un traitement spécifique sans délai (par exemple, vancomycine orale). Dans ce cas, l'utilisation d'inhibiteurs du péristaltisme est contre-indiquée.
Tendinites.
Des tendinites, rarement observées avec les quinolones, peuvent parfois conduire à une rupture tendineuse, plus particulièrement du tendon d'Achille. Les sujets âgés sont particulièrement susceptibles de souffrir de tendinite. Le risque de rupture tendineuse est favorisé par une co-administration de corticostéroïdes. En cas de suspicion de tendinite, il faut immédiatement arrêter le traitement par Tavanic, et mettre en route un traitement approprié pour le tendon affecté (par ex. immobilisation).
Sujets predisposés aux convulsions.
Tavanic est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie. Comme les autres quinolones, il doit être utilisé avec extrême prudence chez des sujets ayant des antécédents de convulsion ou des facteurs prédisposant à la survenue de convulsions, par exemple, les sujets ayant des lésions connues du système nerveux central, recevant un traitement associé par fenbufène ou un autre anti-inflammatoire non stérodiën similaire, ou un traitement qui diminue le seuil de convulsion cérébral, tel que la théophylline (voir "Interactions").
Patients ayant un déficit en G-6 phosphate deshydrogénase.
Les patients traités par une quinolone et atteints d' un déficit en G6PD, présentent un risque de réaction hémolytique; de ce fait l'utilisation de la lévofloxacine doit se faire avec prudence.*Insuffisants rénaux.*
La lévofloxacine étant essentiellement excrétée par les reins, une adaptation posologique de Tavanic est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.
Prévention de la photosensibilisation.
Bien qu'une photosensibilisation soit très rare sous lévofloxacine, il est conseillé aux patients de ne pas s'exposer inutilement à la lumière solaire directe ou à une lumière U.V. artificielle (par ex. lampe à bronzer, solarium) afin d'éviter toute photosensibilisation.
Incompatibilités.
Tavanic 500 I.V., solution pour perfusion, ne doit pas être mélangé avec l'héparine ou des solutions alcalines (par ex. le bicarbonate de sodium).
Grossesse et allaitement:

Grossesse.
Les études de reproduction chez l'animal n'ont rien démontré de spécifique.
Cependant, en l'absence de données chez l'homme, et compte-tenu du risque d'atteinte du cartilage articulaire, pendant la période de croissance, associé au traitement par fluoroquinolones, Tavanic ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.
Allaitement.
En l'absence de données chez la femme, et compte-tenu du risque d'atteinte du cartilage articulaire, pendant la période de croissance associé au traitement par fluoroquinolones, Tavanic ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.
Interactions:
Tavanic 250 et Tavanic 500, comprimé.
Sels de fer, anti-acides à base de magnésium ou d'aluminium.
L'administration concomitante de sels de fer, ou d'anti-acides à base de magnésium ou d'aluminium avec Tavanic réduit significativement l'absorption de la lévofloxacine. Il est conseillé de prendre les préparations à base de cations di ou trivalents, tels que les sels de fer, ou les anti-acides à base de magnésium ou d'aluminium, au moins 2 heures avant ou après une prise de Tavanic comprimés. Aucune interaction n'a été observée avec le carbonate de calcium.
Sucralfate.
La biodisponibilité des comprimés de Tavanic est significativement diminuée en cas d'administration concomitante avec le sucralfate. En cas de traitement concomitant, le sucralfate doit être administré 2 heures après la prise de comprimés Tavanic.
Repas.
Il n'a été observé aucune interaction cliniquement significative avec la prise de nourriture.
Tavanic comprimés peut donc être administré sans tenir compte des repas.
Toutes les formes de Tavanic.
Theophylline, fenbufène et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens similaires.
Une étude clinique n' a montré aucune interaction pharmacocinétique entre la lévofloxacine et la théophylline. Cependant, une diminution du seuil de convulsion cérébrales peut survenir lorsque les quinolones sont administrés simultanément avec de la théophylline, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou d'autres produits qui diminuent le seuil de convulsion.Les concentrations de lévofloxacine en présence de fenbufene sont de 13 % supérieures à celles observées en administration seule.*Probénécid et cimétidine.*
Le probénécid et la cimétidine ont eu un effet statistiquement significatif sur l'élimination de la lévofloxacine. La clairance rénale de la lévofloxacine a été réduite par la cimétidine (24 %) et le probénécid (34 %). Ceci parce que les deux produits sont capables de bloquer la sécrétion rénale tubulaire de la lévofloxacine. Cependant, aux doses testées dans l'étude, les différences statistiquement significatives de cinétique n'ont vraissemblablement pas de signification clinique.
Une précaution devra être prise lorsque la lévofloxacine est co-administrée avec des produits qui affectent la sécrétion tubulaire tels que le probénécid et la cimétidine, spécialement chez les patients avec insuffisance rénale.
Cyclosporine.
La demi-vie de la cyclosporine est augmentée de 33 % lorsqu'elle est co-administrée avec la lévofloxacine.
Autres informations utiles.
Des études de pharmacologie clinique ont été réalisées afin de mettre en évidence d'éventuelles interactions pharmacocinétiques entre la lévofloxacine et certains médicaments d'usage courant. Il n'a été observé aucune modification significative de la pharmacocinétique de la lévofloxacine lors de son administration concomitante avec les produits suivants: carbonate de calcium, digoxine, glibenclamide, ranitidine, warfarine.
Conduite d'un véhicule et utilisation de machines: Certains effets indésirables (par exemple, vertiges, somnolence, troubles visuels) peuvent diminuer la capacité de concentration et de réaction nécessaire à l'exécution de certaines tâches, telles que la conduite de véhicules à moteur ou l'utilisation de machines.
Surdosage: Selon les études de toxicité chez l'animal, les signes les plus importants pouvant survenir en cas de surdosage par Tavanic sont des symptômes du système nerveux central, tels que confusion, vertiges, troubles de la conscience, et crises convulsives, ainsi que des réactions digestives telles que nausées et érosions des muqueuses dans le cas des formes orales.

En cas de surdosage important, un traitement symptomatique doit être mis en oeuvre. Dans le cas des formes orales, un lavage gastrique doit être envisagé et les anti-acides peuvent être utilisés pour protéger la muqueuse gastrique.
L'hémodialyse, la dialyse péritonéale et la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), ne sont pas efficaces pour éliminer la lévofloxacine de l'organisme.
Il n'existe aucun antidote spécifique.
Conservation:
Toutes formes: à température ordinaire (15 - 25° C).
Durée de conservation de Tavanic 500 I.V.: — après ouverture de l'emballage extérieur: 3 jours (à l'abri de la lumière directe); — après perforation du bouchon en caoutchouc: voir "Mode d'emploi" à la rubrique "Posologie".
Le produit doit être tenu à l'abri de la lumière directe, ce qui est garanti par l'emballage extérieur.
Conserver les médicaments hors de portée des enfants.
Validité: La date de péremption figure sur l'emballage après le sigle EX.: (mois/année). Le médicament est périmé le premier jour du mois indiqué.
Délivrance: Sur prescription médicale.
Dernière mise à jour de la notice: 24.06.1998.
Prix: 10 comp. 250 mg: 1.286 F. / 10 tabl. 500 mg: 1.811 F.
R/